

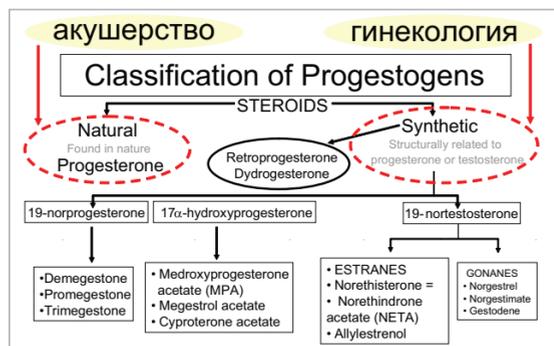
Профилактика репродуктивных потерь: современные подходы, направленные на снижение перинатальной заболеваемости и смертности

27 марта в г. Днепрпетровске, 28 марта в г. Донецке и 30 марта в г. Киеве при поддержке компании «Безен Хелскеа» проходили научно-практические конференции, посвященные профилактике репродуктивных потерь на ранних и поздних сроках беременности. В ходе конференций прозвучали доклады ведущих зарубежных и отечественных специалистов, в которых шла речь о роли натурального микронизированного прогестерона (препарата Утрожестан) в снижении перинатальной заболеваемости и смертности.

Немалый интерес слушателей вызвал доклад директора Института медицинских исследований и образования (г. Эссен, Германия), президента Европейской ассоциации акушеров-гинекологов, президента Европейского клуба прогестерона, вице-президента Европейской лиги эндометрия, профессора Адольфа Е. Шиндлера, который рассказал о роли прогестерона в сохранении беременности.



В самом начале своего доклада профессор представил слайд с классификацией прогестинов, которые подразделяются на две большие группы: прогестерон (идентичный по структуре прогестерону желтого тела) и синтетические аналоги (гормоны, которые были синтезированы химическим путем). Доктор Шиндлер сделал акцент на том, что синтетические гестагены не должны использоваться во время беременности.



Schindler A.E. et al. *Maturitas* 2003; 46 Suppl.i:S7-S14

— Прогестерон — это основной гормон беременности у млекопитающих и человека. Данный гормон воздействует через ядерные и мембранные рецепторы, активирует синтез прогестерониндуцированного блокирующего фактора (PIBF), который, в свою очередь, стимулирует Th2-циткиновый профиль. Это препятствует отторжению плода, который для матери является наполовину чужеродным из-за генетического вклада отца. Данный иммуномодулирующий эффект является неотъемлемым свойством прогестерона. Недавно выяснилось, что этим свойством могут обладать и синтетические гестагены, которые в соответствии с формулировкой иммунологов «подобно прогестерону могут индуцировать PIBF». Прогестерон сохраняет беременность не только благодаря иммунологическому действию, связанному с повышением выработки PIBF, но и за счет восстановления маточно-плацентарного кровотока и подготовки эндометрия к процессу имплантации. При нарушении процессов на этих стадиях повышается риск развития преэклампсии.

В проспективных рандомизированных исследованиях было показано достоверное увеличение частоты сохранения беременности при применении прогестерона.

Подводя итог первой части доклада, профессор сделал акцент на эффективности и безопасности вагинального введения прогестерона при угрозе прерывания беременности на ранних стадиях, сформулировав принцип данной терапии: «лучше больше прогестерона, чем его недостаток».

НВИ
до 36
НЕДЕЛИ
БЕРЕМЕННОСТИ

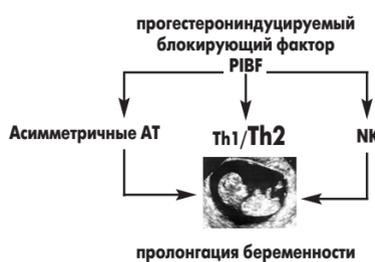
⇒ бесплодие
⇒ угрожающий аборт
⇒ преждевременные роды



ПРОГЕСТЕРОН — ключ к сохранению плода

экспрессия рецепторов прогестерона на поверхности фето-плацентарного комплекса

достаточная активация рецепторов прогестерона



Действие прогестерона в предотвращении преждевременных родов (ПР) реализуется в двух направлениях: влияние на миометрий и воздействие на структуру шейки матки, обеспечивающее ее состоятельность.

ПР являются главной причиной перинатальной смертности и заболеваемости и повышенных расходов в сфере здравоохранения.

При этом практически всегда ПР ассоциируются с дефицитом прогестерона в организме женщины. С другой стороны, терапия, направленная на повышение уровня прогестерона, снижает повышенную сократимость миометрия и улучшает структуру шейки матки, обеспечивая ее состоятельность и таким образом позволяя значительно снизить риск ПР.

Дефицит прогестерона не только приводит к ПР, но и имеет негативные последствия для ребенка. В частности, согласно последним научным данным доказано наличие у гормона различных нейропротекторных эффектов, которые обеспечивают функционирование синапсов клеток головного мозга и ремиелинизацию поврежденных нейронов, а также защитное действие прогестерона при различных повреждениях головного мозга, в том числе на фоне травм головы, инсульта и других заболеваний.

Применение прогестерона с целью профилактики и лечения ПР считается самым безопасным вариантом терапии, поскольку он является основным гормоном беременности и повышение его уровня во время беременности — это естественный процесс. Синтетические гестагены не могут быть потенциально более безопасными для улучшения репродуктивных функций (O'Brien, 2011). Существуют две основные группы пациенток, которым безусловно показано применение прогестерона с целью профилактики ПР, — это женщины с ПР в анамнезе и женщины с короткой шейкой матки (КШМ), наличие которой подтверждено ультразвуковым исследованием.

Два показания к использованию прогестерона для профилактики преждевременных родов

1. Преждевременные роды в анамнезе
2. Короткая шейка матки

Прогестерон может использоваться при остром токолизе, чтобы снизить концентрацию потенциально опасных токолитиков.

Di Renzo et al. *Brit. J. Obstet. Gynecol.* 112, Suppl 1, 1-4, 2004

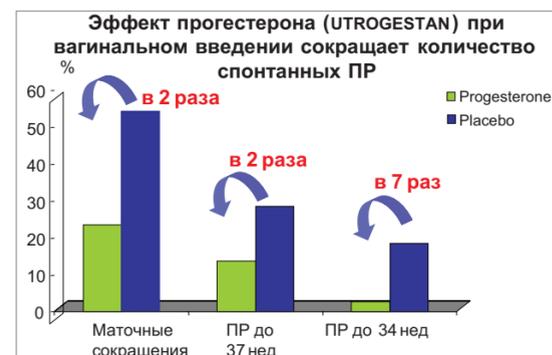
По результатам наблюдения, уровень прогестерона в крови женщин, которые впоследствии имели ПР, был значительно ниже, чем в группе контроля (Lachetin et al., 2009). Объяснить такую закономерность можно тем, что низкая концентрация прогестерона связана со снижением противовоспалительного потенциала, то есть низкой защитой от воспаления, что приводит к повышению сократимости матки.

В 2003 г. были получены результаты достоверного снижения наступления ПР в группе женщин, у которых они были в анамнезе: в группе плацебо роды в сроке до 34 недель были практически в 7 раз чаще (18,6%), чем в группе Утрожестана



(2,7%) (интравагинально 100 мг/сут в качестве метода профилактики ПР). При наступлении ПР в сроке гестации до 34 недель наблюдается самая высокая детская инвалидность и смертность. Кроме того, было отмечено различие в сократительной активности матки (23,6% в группе прогестерона и 54,3% в группе плацебо) (da Fonseca et al., 2003), что свидетельствует о выраженном токолитическом эффекте.

В другом проспективном плацебо-контролируемом исследовании было показано, что частота ПР среди женщин с КШМ, которые использовали Утрожестан в дозе 200 мг/сут с 24-й по 34-ю недели гестации, составила 19,2 против 34,3%, что в 2 раза ниже, чем в группе плацебо



E.B. da Fonseca et al. *Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository (100 mg/d) to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study*. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2003; 188, 419-424

(Fonseca et al., 2007). Доказано, что у пациенток с укорочением шейки матки применение прогестерона имеет преимущество перед установлением пессария и проведением цервикального серкляжа.

Терапию прогестероном с целью профилактики ПР следует начинать с 16-й недели и можно продолжать до 37-й недели беременности. Также прогестерон может быть использован для острого токолиза с целью снижения концентрации в крови потенциально токсических токолитических препаратов (Di Renzo et al., 2004).

Была определена экономическая выгодность терапии прогестероном у пациенток высокого риска (Armstrong et al., 2011), и подсчитано, что благодаря применению препаратов прогестерона в США в течение года можно предотвратить 10 тыс. ПР, для чего терапии необходимо назначить 139 тыс. женщин. Такая ежегодная профилактика 10 тыс. ПР может сохранить около 519 млн долларов общих медицинских затрат.

Подытожив вышесказанное, можно сделать следующие выводы:

- ПР — растущая проблема здравоохранения развитых и развивающихся стран;
- ПР — основная причина неонатальной смертности, заболеваемости и отдаленных последствий для новорожденного;
- риск ПР целесообразно определять в начале II триместра беременности;
- существует много факторов риска ПР, таких как ПР в анамнезе, КШМ, вагинальные инфекции, низкий уровень прогестерона, прием оральных контрацептивов за 30 дней до зачатия, стресс, депрессия в ранних сроках беременности и другие психопатологические факторы;
- профилактика ПР — это оптимальный и гораздо более эффективный подход, чем лечение;
- применение Утрожестана — обоснованный и научно доказанный метод профилактики ПР, который оказывает долговременный позитивный эффект на течение беременности.

Россию и Украину объединяет многое, в том числе похожая статистика по невынашиванию беременности и общность социальных проблем, которые определяют общую репродуктивную заболеваемость в обеих странах. О болезнях цивилизации, эволюции препаратов прогестерона и многом другом рассказала заведующая учебной частью кафедры клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета Елена Ивановна Вовк в докладе «Привычное невынашивание беременности: консенсус между законами природы и репродуктивными технологиями».



Стресс — не только основная причина болезней цивилизации, но и фактор развития нарушений репродуктивной функции. На фоне хронического стресса возникает гормональный дисбаланс, который проявляется недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ), ановуляцией, старением ооцита и может провоцировать ПР, обуславливая привычное невынашивание.

У 40% женщин с привычным невынашиванием беременности имеет место неполноценность лютеиновой фазы менструального цикла. С древних времен женщины Полинезии, Африки и центральной Америки применяли дикий ямс при угрозе выкидыша и с целью контрацепции. В дальнейшем дикий ямс начали использовать для производства природного прогестерона.

Для решения проблемы, связанной с низкой абсорбцией эндогенного прогестерона и возможными метаболическими эффектами синтетических гестагенов, французской инновационной лабораторией Besins Healthcare был разработан натуральный микронизированный прогестерон Утрожестан, эффекты которого абсолютно идентичны эндогенному прогестерону, а его микронизация обеспечивает высокую биодоступность препарата и новые способы его доставки в организм, помимо парентерального. Микронизированный прогестерон представляет собой срез микрокапель растительного масла, что приводит к высокому росту его биологической активности.

При этом вагинальное введение микронизированного прогестерона значительно улучшает переносимость лечения, повышая его эффективность, доставляя прогестерон непосредственно в орган-мишень (матку).

Прогестерон как любой стероид нарушает, на первый взгляд, одну из важнейших теорем клинической фармакологии: чем меньше метаболизм и чем выше сродство к рецепторам, тем эффективнее препарат. **Оказалось, что высокая тропность синтетических гестагенов к рецепторам прогестерона не приводит к повышению эффективности препарата по сравнению с прогестероном.** Это объясняется тем, что на начальных этапах развития беременности прогестерон не должен стойко и долго занимать тканевые рецепторы к прогестерону, ведь чем дольше эти рецепторы заняты, тем меньше синтезируется тканевых рецепторов прогестерона. Поэтому высокая тропность синтетических гестагенов приводит к снижению скорости секреции прогестероновых рецепторов, которая очень важна на 8-10-й неделе беременности.

Также для синтетических гестагенов не характерна антиальдостероновая активность, которая отвечает за регуляцию обмена натрия, в связи с чем этот препарат в отличие от прогестерона не обладает гипотензивным и противоотечным действием.

Большинство синтетических гестагенов не способны к превращению в необходимые метаболиты, которые регулируют ряд процессов в организме беременной женщины. Например, β-метаболиты натурального прогестерона путем блокады утеротонического действия окситоцина обеспечивают токолитический эффект. α-Метаболиты, в частности аллопрегнанолон, имеют анксиолитическое (противотревожное) и нейропротекторное действие. Второй α-метаболит — 5α-прегнандион — уменьшает образование дигидротестостерона посредством блокады фермента 5α-редуктазы и конкурентного взаимодействия с рецепторами тестостерона в эндометрии и других тканях. Благодаря этому прегнандион защищает плод от избыточной стимуляции андрогенами, которая в период развития гонад 6-9 недель может стать причиной нарушения половой дифференцировки и формирования ложного женского гермафродитизма (Ермакова И.В., 2002).

Утрожестан обладает всеми свойствами эндогенного (материнского) прогестерона; препарат имеет идентичную эндогенному прогестерону формулу, подобный метаболизм и такие же физиологические эффекты, которые чрезвычайно важны для естественного сохранения беременности.

Сегодня мы стоим перед выбором: в пользу какого из терапевтических подходов — назначения синтетических гестагенов или использования прогестерона — склонить чашу весов? И снова возникает закономерный вопрос: стоит ли идти на риск? Уместны ли сомнения в ситуации, когда мы можем обеспечить адекватную поддержку беременности, применяя микронизированный прогестерон? Зачем, имея в арсенале безопасный и действенный препарат, обеспечивающий физиологичное течение беременности, «обкрадывать» организм и матери, и плода по всей совокупности эффектов прогестерона?

Эстафету докладов от зарубежных коллег приняли украинские специалисты.

О предикторах успешного течения беременности у женщин с нарушением репродуктивной функции рассказала доктор медицинских наук Ирина Евгеньевна Корнеева, «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» (г. Москва, Россия).



— Прегравидарная подготовка — это коррекция патологических изменений репродуктивной системы, целью которой является создание условий для успешного завершения беременности. Особенное внимание в ходе прегравидарной подготовки следует уделять пациенткам с потерей беременности в анамнезе и бесплодием.

В структуре причин бесплодия и невынашивания беременности преобладает инфекционный фактор. Нами было проведено исследование, в ходе которого выполнялась биопсия эндометрия у женщин с бесплодием (n=700). В 53,6% случаев была выявлена внутриматочная патология, а именно: хронический эндометрит (21,3%), полип (12,4%) и гиперплазия эндометрия (10,3%), гораздо реже встречались внутриматочные синехии (3,7%), субмукозная миома матки (2,5%) и внутриматочная перегородка (1,2%).

К патоморфологическим особенностям хронического эндометрита можно отнести:

- лимфоцитарную инфильтрацию базального и функционального слоев эндометрия;
- наличие плазматических клеток;
- фиброз стромы;
- склеротические изменения спиральных артерий;
- деформацию желез;
- очаговую гиперплазию базального слоя.

В свою очередь особенности патоморфологического исследования определяют лечебную тактику хронического эндометрита. В случае если в эндометрии преобладают инфильтративные процессы, необходимо применение антибиотиков широкого спектра действия в течение двух последовательных менструаций. Также целесообразно назначение физиотерапии, комбинированных оральных контрацептивов, метаболической терапии, иммуномодулирующих препаратов, а на завершающих этапах, то есть непосредственно перед планированием беременности, рекомендовано применение прогестерона во второй фазе менструального цикла (Утрожестан 400 мг с 16-го по 25-й день цикла). Длительность такой терапии может составлять около 3 месяцев.

Если по данным обследования в ткани эндометрия преобладают процессы фиброобразования или склерозирования, а при ультразвуковом исследовании выявляется феномен тонкого эндометрия (толщина эндометрия в перивультарный период менее 8 мм), применение антибиотиков не оправдано. Таким пациенткам показана физиотерапия, метаболическая, иммуномодулирующая и циклическая гормональная терапия.

Существуют ли критерии выбора гестагенов для лечения хронического эндометрита? Установлено, что все гестагены обладают иммуномодулирующими свойствами, которые реализуются посредством эффектов эндогенного прогестерона. Прогестерон — естественный иммуномодулятор. Одним из наиболее эффективных препаратов прогестерона является Утрожестан. **Доказано, что вагинальный путь введения Утрожестана достаточно эффективен, даже при условии кровянистых выделений, которые не снижают эффективность препарата: кровянистые выделения уменьшаются уже на 2-3-й день терапии, а прекращаются через 3-6 дней, что подтверждено исследованиями, которые проводились в нашем центре с последующим публикацией данных.** Вагинальный Утрожестан лучше переносится, чем инъекционный прогестерон, реже вызывает побочные эффекты. Препарат назначают женщинам с отягощенным гинекологическим анамнезом во второй фазе менструального цикла как в комбинации с эстрогенами, так и без них, в средней дозе 400 мг/сут. Эффект препарата является дозозависимым, поэтому при угрозе прерывания беременности применяются максимальные дозировки. Таким образом, основой успешной прегравидарной подготовки является комплексная оценка состояния репродуктивной системы. В реализации патологических процессов, ведущих к ранней потере беременности, принимают участие яичниковая недостаточность и функциональная неполноценность эндометрия. Поэтому гормональная терапия является ведущей стратегией лечения таких пациенток. Микронизированный прогестерон (Утрожестан) не уступает по эффективности масляному прогестерону, но при этом обладает лучшей переносимостью. Назначение Утрожестана для сохранения беременности в качестве препарата первой линии уменьшает необходимость применения других лекарственных средств, в том числе спазмолитиков, токолитиков, седативных препаратов ввиду общности множества биологических эффектов, присущих эндогенному натуральному прогестерону. Потеря желанной беременности — всегда стресс для женщины. Анксиолитический и нейропротекторный эффекты Утрожестана купируют тревожный синдром и препятствуют дальнейшей угрозе прерывания беременности, которую провоцирует стрессовый фактор. Более выражен этот эффект при пероральном применении, таким образом, возможна комбинация препарата: 200 мг утром вагинально, 200 мг вечером перорально. Препарат обладает

хорошей переносимостью и высокой биодоступностью при вагинальном применении, что не ограничивает его использование при наличии кровянистых выделений.

Хочу отметить, что при введении прогестерона не происходит подавление синтеза эндогенного прогестерона, введение экзогенного прогестерона восполняет недостаточность его синтеза желтым телом или плацентой, которая может привести к прерыванию беременности.

Доклад заведующей кафедрой перинатологии и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктора медицинских наук, профессора Ольги Валентиновны Грищенко был посвящен НЛФ, диагностике и терапии данного заболевания.



— НЛФ — состояние, проявляющееся дефицитом прогестерона, укорочением лютеиновой фазы (меньше 11 дней) и отставанием созревания эндометрия от фазы цикла более чем на 2 дня. Это полиэтиологическое заболевание, основными причинами которого являются стресс, травма, инфекция и ятрогения. Кроме того, факторами риска НЛФ могут быть: гиперпролактинемия, гипотиреоз, синдром оперированного яичника, спайчный процесс малого таза, эндометриоз, хронический эндометрит, гипозестрогения, чрезмерные физические и/или эмоциональные нагрузки, контролируемая гиперстимуляция яичников, заболевания печени, периоофорит и др.

Диагностика НЛФ включает:

- Тесты на овуляцию.
- Соотношение уровней прогестерона в первую и вторую фазу менструального цикла (должно превышать 10 раз).
- Соотношение прогестерона и эстрадиола в среднелютеиновую фазу цикла (день + 7 дней от момента овуляции или день + 8 ко дню пика лютеинизирующего гормона, ЛГ).
- Реологические свойства цервикальной слизи (неадекватно высокий цервикальный индекс).
- Динамика синдрома зрачка (закрытие цервикального канала в 21-й день цикла).
- Разница базальной температуры (разница между самым низким значением в первую фазу и самым высоким во вторую должна составлять более 0,4 градуса).
- Определение яичникового резерва (определение уровня антимюллера гормона).

Исследование гормонов крови при НЛФ:

- Фолликулиновая фаза (6-7-й день менструального цикла): фолликулостимулирующий гормон/ЛГ 1:2 (норма 1,5:1, 2:1).
- Перивультарный период (13-14-й день): снижение уровня эстрадиола (норма 400 пг/мл) и ЛГ.
- Лютеиновая фаза (21-22-й день): определение уровня прогестерона, пролактина, ТТГ, Т4, ДЭАС, 17αОН, тестостерона.

Ультразвуковая диагностика НЛФ:

- Фолликулометрия 7-8, 9-10, 11-12, 13-14, 15-17-й дни цикла (в норме диаметр фолликула перед овуляцией 18-21 мм).
- Размеры эндометрия — соответственно этим же дням (толщина эндометрия в период овуляции в норме 12-14 мм при НЛФ менее 9 мм, отмечается повышение эхогенности только в периферических отделах или его трехслойное строение, тогда как в норме — повышение эхогенности всего эндометрия).
- Уменьшение отношения объема желтого тела к объему яичника ≤0,22 (в норме ≥0,3).
- Наличие кистозной полости в проекции желтого тела, занимающей 1/4-1/2 всего объема желтого тела (в норме кистозная полость отсутствует).
- Уменьшение толщины стенки желтого тела — 1,2±0,5 мм (в норме 2,5-0,5 мм).

Со второй фазы менструального цикла женщинами с НЛФ рекомендовано назначение микронизированного прогестерона. Применение Утрожестана в ранние сроки беременности нормализует процессы имплантации, предотвращая ранние преембриональные потери, способствует формированию плаценты и улучшает маточно-плацентарный кровоток. Кроме того, препарат оказывает токолитический эффект и **восстанавливает иммунную толерантность, развившуюся на фоне дефицита прогестерона.**

Утрожестан обладает всеми свойствами эндогенного (материнского) прогестерона, эффекты которого важны для естественного сохранения беременности. Препарат можно использовать при необходимости гестагенной поддержки на всех этапах беременности (бесплодие, угрожающий аборт, ПР).

В обсуждении проблемы профилактики репродуктивных потерь также приняли участие профессор В.И. Медведь, В.А. Потапов, Ю.В. Давыдова, с докладами которых читатели смогут познакомиться в следующем номере.

Подготовила **Ольга Татаренко**

